BrdU 측정을 이용한 말초 단핵세포 증식 정도로 본 Propofol과 Enflurane 마취의 면역 반응 변화

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 마취통증의학과, *소아과

장 연 · 송호경 · 정대철* · 이승환

The effects of propofol and enflurane anesthesia on the proliferative responsiveness of peripheral blood mononuclear cells in culture as determined by the level of bromodeoxyuridine incorporation

Yeon Jang, M.D., Ho Kyung Song, M.D., Dae Chul Jeong, M.D.*, and Seung-Hwan Lee, M.D.

Departments of Anesthesiology and *Pediatrics, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Incheon, Korea

Background: Various aspects of immunological homeostasis are affected by anesthesia and surgery, including the function of immunocompetent cells and the modulation of stress responses. To evaluate immunologic changes that occurred following propofol and enflurane anesthesia, we evaluated the proliferative responsiveness of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery.

Methods: PBMC were isolated from patients prior to anesthesia and on the first postoperative day (n = 10). The proliferative response was then evaluated based on the level of 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) incorporation that occurred during DNA synthesis after the induction of mitogenic stimulation by treatment with 1 μ g/ml lipopolysaccharides (LPS). To accomplish this, cell proliferation was assayed by enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA), after which a stimulation index was calculated.

Results: Although the calculated stimulation index decreased in response to both propofol and enflurane anesthesia, the stimulation index did not differ significantly between groups. However, following stimulation with LPS, the stimulation index was significantly higher in the enflurane group than in the propofol group ($P < 0.05$).

Conclusions: Propofol and enflurane anesthesia inhibit the PBMC proliferation. However, the decrease in proliferation that occurred in response to enflurane was attenuated by LPS. (Korean J Anesthesiol 2008; 55: 467~72)

Key Words: cell proliferation, enflurane, immune response, mononuclear cells, propofol.

서 론

패혈증, 외상, 쇼크와 같은 상태는 면역억제를 초래하고 이 상태에서의 마취와 수술은 면역기능에 의한 숙주 방어를 더욱 떨어뜨린다.^{1,2)} 물론 수술 직후 며칠 동안의 면역반응은 수술에 의한 손상 정도와 수혈, 약물, 흡연, 영양상태, 음주 등의 기왕력이 영향을 줄 수 있으나, 이러한 요소 외

에도 전신마취제 자체가 면역계에 영향을 미친다.³⁾ 수술과 마취에 관련되어 일시적인 면역계의 항상성에 변화가 생기는 이유는 직접적으로 면역세포의 기능이 억제되거나, 간접적으로 스트레스 반응이 활성화 되기 때문이다.⁴⁾

지금까지 흡입마취와 전 정맥마취 후 면역반응의 변화에 대한 보고들이^{3,5-7)} 여러 실험적인 조건과 임상적인 조건에서 연구되어 왔으나 아직 마취제가 절대적으로 어떤 영향을 미치는지 확실히 밝혀진 바는 없다. 일반적으로 흡입마취 후에는 혈중 카테콜라민이나 코티솔이 propofol 마취에 비해 크게 변화하고 세포면역에 영향을 주어^{5,6)} 면역세포의 증식을 억제하는⁷⁾ 등 전체적인 면역세포의 수와 기능이 떨어진다.⁸⁾ 면역세포들은 생체 내에서는 어떤 항원, 실험적으로는 세포분열 촉진 물질에 의해 분열, 증식하는 특징이 있기 때문에 면역세포의 증식이 어느 정도 억제되는지를 측정하는 방법으로 세포면역 기능을 평가하기도 한다. 지금까

논문접수일 : 2008년 7월 2일

책임저자 : 송호경, 인천시 부평구 부평 6동 665번지
가톨릭대학교 인천성모병원 마취통증의학과
우편번호: 403-720

Tel: 032-510-5518, Fax: 032-518-2718

E-mail: genovia@catholic.ac.kr

이 논문은 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 학술연구 조성비 지원에 의해 수행됨.

지 증식을 측정하는 방법으로 세포의 분열 시 새로이 복제되는 DNA에 ^3H -thymidine을 표지하여 이를 측정하는 방법이 있었는데 방사성 동위원소를 사용하여야 하는 단점이 있었다. 그러나 최근 비방사성 방법으로 pyrimidine 유사체인 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU)를 결합시켜 간단하고 빠르게 효소면역 측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 이용하는 방법이 있어⁹⁾ 본 연구에서는 산부인과 복강경하 전자궁적출술을 받는 환자에서 propofol과 enflurane 마취 후에 말초 혈액의 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells)의 증식 정도를 BrdU를 측정함으로써 세포면역 반응의 변화 정도를 평가하여 보았다.

대상 및 방법

본원 윤리위원회의 승인과 환자로부터 서면동의를 얻은 후 연구를 진행하였다. 미국 마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 속하는 복강경하 전자궁적출술을 받는 산부인과 환자로 enflurane군과 propofol군으로 나누어 각 군당 10명씩으로부터 마취유도 전과 술 후 1일에 정맥혈에서 단핵세포를 얻어 이를 이용하였다. 연구대상 중 면역억제 요법의 치료를 받고 있거나, 악성종양인 경우, 과도한 비만, 또한 최근의 감염, 염증 등에 의한 치료의 기왕력이 있는 경우와 심혈관계의 질환으로 아드레날린성 반응을 차단하는 약물을 투여 받는 경우, 수혈의 기왕력이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

대상 환자들은 수술 전 8시간 이상 금식하였으며 전투약은 하지 않았다. 병실에서 18G로 정맥로를 확보하고, 수술실 도착 후 비침습적 혈압계, 심전도와 자동혈압측정기기, 맥박산소 계측기를 부착하는 동안 이중분광지수(Bispectral Index, BIS, Datex-Ohmeda S/5TM Compact Anesthetic Monitor, USA)를 연결하였다.

Propofol 마취군은 2% propofol 용액을 목표농도조절 주입 펌프(Target controlled infusion, TCI, Orchestra[®], Fresenius Vial, France)에 장착하고 propofol의 약동학적 모델은 Marsh모델로¹⁰⁾ 하였다. 마스크로 산소를 6 L/min 투여하면서 propofol의 목표농도를 5 $\mu\text{g/ml}$ 으로 약 3분간의 약제 주입 후 근이완제로 rocuronium을 0.6 mg/kg 투여하고 2분간 마스크 환기를 시행한 후 기관내 삽관을 시행하였다. Propofol의 목표농도에 도달해도 의식이 소실되지 않은 환자는 목표농도를 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 증가하였다. 의식이 소실되면 rocuronium을 투여한 후, 기관내 삽관은 연구자 중 한 사람만 시행하였다. 공기와 혼합된 50% 산소를 투여하며 일회 호흡량 8 ml/kg로 호기말 이산화탄소 분압이 35 mmHg가 되도록 기계환기를 조절하였다. 마취와 수술 중 목표 이중분광지수 값을 40-60으로 설정하고, propofol의 목표농도를 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 단위로

감소시키면서 마취를 유지하였다.

Enflurane 마취군은 thiopental sodium 250 mg으로 마취를 유도 한 후, 역시 rocuronium을 0.6 mg/kg 투여하고 2분간 마스크 환기를 시행한 후 기관내 삽관을 시행하였다. 이후 마취유지는 BIS 수치와 함께 마취유도 전의 활력징후 심박수와 혈압이 20% 내에서 유지되도록 enflurane 농도를 2% 내외에서 유지하였다.

수술이 끝나면 두 군 모두 pyridostigmine 10 mg과 glycopyrrolate 0.4 mg을 투여하여 신경근 차단으로부터 회복시켰다. 수액은 하트만용액 6 ml/kg/hr로 유지하였으며 술 중 수혈이 필요했던 경우는 연구에서 제외시켰다. 술 후 진통을 위하여 두 군 모두 정맥 내 자가 통증조절 장치(Pain Management ProviderTM, Abbott Laboratories, North Chicago, USA)를 이용하여 100 ml의 생리식염수에 pethidine 300 mg과 ketorolac 150 mg을 혼합하여 진통제의 초 회 투여량은 5 ml로, 시간당 지속 주입량 2 ml/hr, 1회 추가 용량 2 ml, 폐쇄간격 10분, 시간당 최대 주입회수는 설정하지 않고 수술이 끝난 후 의식이 돌아오면 회복실에서 투여하기 시작하였다.

마취유도 전과 술 후 1병일에 채혈한 환자의 정맥혈 25 ml에서 단핵세포를 분리하였다. 분리 방법은 헤파린 튜브에 채취한 정맥혈을 동량의 phosphate buffered saline (PBS)을 혼합한 후 비중이 높아 단핵세포와 적혈구를 분리해 주는 histopaque를 첨가하는 방법으로 일단 적혈구가 밑으로 가라앉도록 하였다. 단핵세포는 이를 Ficoll-Hypaque 원심분리했을 때 두 번째 층에 위치한다. 이 세포들을 PBS로 2번 세척한 후, 다시 조직배양액으로 한번 더 세척하여 trypan blue로 염색하여 세포의 활성(viability)을 확인함과 동시에 세포수를 세었는데 ml 당 약 $3-4 \times 10^7$ 정도의 단핵세포를 준비 할 수 있었다. 조직배양액은 열처리로 비활성화 된 10%의 우태아 혈청(heat-inactivated fetal bovine serum, FBS, Gibco-BRL, USA)으로 2 mM L-glutamine, 100 U/ml streptomycin이 포함된 Rosewell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 배양액(RPMI 1640, GibcoBRL)으로 phenol red와 sodium bicarbonate가 들어 있지 않은 것을 선택하였다.

단핵세포 면역반응의 지표로는 세포분열 자극물질인 lipopolysaccharide (LPS, serotype: E.coli 055:B5, Sigma Co., St. Louis, MO, USA)에 반응하는 세포증식의 정도로 평가하였다. 반응의 정도는 세포 증식의 증가 혹은 감소로 측정하였으며, 림프구의 최초 세포수는 RPMI 1640에 부유시킨 상태에서 1×10^5 가 되도록 하였고, 이를 원심분리기로 세포를 분리한 다음 96개의 홈이 있는 수평 시험접시에서 24시간 동안 배양기에 5% 이산화탄소를 첨가한 상태에서 온도 37°C로 유지하여 세포의 증식 정도를 측정하였다. 세포분열을 일으켜 증식을 자극하기 위한 LPS는 1 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 배양액에 첨가하여 역시 24시간 배양한 후 증식 정도를 비교하였다.

Table 1. Demographic Data

	Propofol (n = 10)	Enflurane (n = 10)
Age	45.0 ± 3.5	41.6 ± 8.7
Height (cm)	159.4 ± 3.8	161.6 ± 5.9
Weight (kg)	62.0 ± 6.5	68.9 ± 20.9
Duration of anesthesia (min)	136.8 ± 43.9	128.9 ± 48.8
Duration of surgery (min)	100.0 ± 32.2	102.2 ± 43.2
Duration of admission (day)	5.4 ± 1.0	5.6 ± 0.9

Values are mean ± SD. No statistically significant overall differences between the groups.

세포증식의 정도는 DNA 합성 시에 결합되는 BrdU를 이용한 ELISA (Roche Molecular Biomedicals, Mannheim, Germany)를 이용하였는데^{11,12)} BrdU를 첨가한 후의 반응시간은 18시간으로 하였다. 이후 배양액을 제거하고, 세포들은 FixDenat (Roche Molecular Biochemicals)로 실온에서 1시간 고정하였다. 항체의 결합은 anti-BrdU-peroxidase로 24°C에서 90분 처리하고 세척한 후, 기질액(substrate solution)을 첨가하여 실온에서 10분 기다려 광탐지(photometric detection)에 충분하도록 발색시켰다. 흡광도(absorbance value)는 370 nm에서 효소면역 판독기(SpectraMax 250; Molecular Devices, Menlo Park, CA, USA)로 하였다. 비특이적 결합을 계산에서 제외하기 위해 propofol이나 LPS가 섞이지 않은 배양액 자체의 흡광도를 감해 준 다음, 술 전의 흡광도를 기준으로 세포의 증식 정도를 다음과 같이 stimulation index로 산출하였다.¹³⁾

Stimulation Index

$$= \frac{[(\text{OD of Postoperation}) - (\text{OD of Preoperation})]}{\text{OD of Preoperation}} \times 100$$

OD: optical density

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 통계처리는 Sigma-Stat (Version 2.03, SPSS, USA)을 사용하였다. 통계 방법으로 군 간의 인구학적 특성과 증식 정도의 비교는 t-test로 하고, LPS 처리 전 후 비교는 paired t-test로 하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

두 군의 연령, 신장, 체중, 마취시간, 수술시간, 입원기간에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 또한 수술 전, 술 후 1병일의 혈액학적 검사에서도 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

Propofol군과 enflurane군 모두 마취 후의 stimulation index는 propofol군에서 -17 ± 38.9 , enflurane군에서 -27.7 ± 27.7 로

Table 2. Laboratory Data

		Propofol (n = 10)	Enflurane (n = 10)
Hb (g/dl)	Pre-op	12.2 ± 2.1	12.5 ± 1.6
	POD1	10.8 ± 1.8	10.5 ± 1.4
Hct (%)	Pre-op	36.5 ± 6.0	36.9 ± 4.8
	POD1	31.9 ± 4.9	31.0 ± 4.3
WBC × 10 ³	Pre-op	5630.0 ± 1536.9	6433.3 ± 1876.8
	POD1	5630.0 ± 1303.9	6800.0 ± 1625.6
Neutrophils (%)	Pre-op	53.3 ± 3.7	63.4 ± 7.1
	POD1	55.1 ± 7.1	65.4 ± 6.2
Lymphocytes (%)	Pre-op	35.0 ± 3.4	28.2 ± 6.8
	POD1	31.1 ± 4.1	24.7 ± 5.8
Monocytes (%)	Pre-op	8.1 ± 2.2	6.4 ± 1.7
	POD1	7.4 ± 1.4	6.7 ± 1.3

Values are mean ± SD. No statistically significant overall differences between the groups. Pre-op: before anesthesia, POD1: the first postoperative day.

마취 후 세포증식이 억제되었고 통계적으로 군 간 차이는 없었다. 그러나 propofol군에서는 LPS 자극에 의한 세포 증식 유도 시 stimulation index가 -21.9 ± 21 로 자극이 없을 때와 비교하여 유의한 차이가 없었으나(Fig. 1), enflurane군은 -13.8 ± 21.9 로 LPS 자극에 의해 stimulation index의 유의한 증가를 보였다(P < 0.05)(Fig. 2).

고 찰

본 연구는 복강경하 산부인과 수술을 받는 환자에서 propofol 전정맥마취와 enflurane 흡입마취에 따른 면역기능의 변화를 보기 위한 목적으로 말초 단핵세포의 세포증식을 평가하여 본 결과, 두 마취 방법 모두 술 후 단핵세포의 증식을 억제시켰고, LPS 자극에 의한 세포의 증식은 propofol 마취에 의해서는 변화가 없었으나 enflurane 마취 후에는 증가한다는 것을 알 수 있었다.

마취제에 의한 면역기능 변화의 기전은 크게 두 가지로 나뉜다. 하나는 수술과 마취의 스트레스에 의한 교감신경계의 자극이 카테콜라민을 증가시켜 염증세포의 활성화에 영향을 미친다는 것이고, 다른 하나는 직접적인 조직의 손상이 사이토카인을 증가시켜 시상하부, 뇌하수체, 부신의 자극을 통하여 코티솔의 유리를 조절한다는 기전이다.^{5,14)} 이러한 면역반응은 사람이나 동물에서 모두 수술 자체의 손상 정도에 따른³⁾ 국소적 보체(complement)의 활성화, 염증세포의 이동, 사이토카인의 유리, 혈액응고 시스템의 변화 등에 의해 좌우된다.¹⁵⁾ 특히 국소적인 사이토카인의 증가는 순환하던 면역세포를 손상부위로 이동시켜 모이게 하고^{16,17)} 한편으로 면역세포의 증식을 방해하기도 한다.^{18,19)}

Fig. 1. Effect of propofol anesthesia on the lipopolysaccharide (LPS)-induced peripheral blood mononuclear cell (PBMC) proliferation. PBMC were obtained from patients undergoing laparoscopic total hysterectomy. Proliferation response was detected by BrdU incorporation after 24 hours culture in vitro under the condition of unstimulated (in the absence of LPS) or stimulated (presence of LPS for mitogenic stimulation). The final values in optical density, as the level of BrdU incorporation, were measured by ELISA system. Results expressed as stimulation index (SI): the ratio of the mean incorporation of BrdU in postoperative samples to those of preoperative samples. Propofol anesthesia does not affect the proliferation of PBMC to LPS. The data are expressed as the means $\pm$ SD of triplicate measurements of 5 separate experiments.

Fig. 2. Effect of enflurane anesthesia on the lipopolysaccharide (LPS)-induced peripheral blood mononuclear cell (PBMC) proliferation. PBMC were obtained from patients undergoing laparoscopic total hysterectomy. Proliferation response was detected by BrdU incorporation after 24 hours culture in vitro under the condition of unstimulated (in the absence of LPS) or stimulated (presence of LPS for mitogenic stimulation). The final values in optical density, as the level of BrdU incorporation, were measured by ELISA system. Results expressed as stimulation index (SI): the ratio of the mean incorporation of BrdU in postoperative samples to those of preoperative samples. Enflurane anesthesia affects the proliferation of PBMC to LPS. The data are expressed as the means $\pm$ SD of triplicate measurements of 5 separate experiments. *: $P < 0.05$.

일반적으로 전신마취하 수술 시 염증반응이 크게 나타날 정도의 대수술 후에는 순환하는 림프구가 활성화되고, 증식이 증가하지만 이러한 활성화에 따른 림프구의 세포자멸사도 증가 하게 되므로 결국 전체 림프구의 수는 줄어들게 되며 그 분포는 다시 조정되므로 수술에 따른 면역반응은 약해질 수 밖에 없다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 따라서 본 연구에서는 실험 조건으로 마취제 이외의 수술로 인한 면역 반응에 영향을 줄 수 있는 인자를 최소화하기 위하여 개복술에 비해 조직 손상이 비교적 적어 면역억제가 적다는²⁰⁾ 복강경하 수술을 받는 산부인과 환자들을 대상으로 하였다.

사실 마취제가 면역세포에 여러 가지로 영향을 미친다는 것이 실험실에서, 또한 임상에서 연구되어 왔으나 그 결과는 매우 다양하다.^{4,14-16,18)} 대부분의 흡입마취제는 마취 직후 백혈구의 반응을 변화시키거나, 미세혈관의 혈액학적 변화로 면역 기능에 영향을 준다.¹⁷⁾ Isoflurane, sevoflurane, halothane 등의 흡입마취제는 실험실 내 배양에서 암세포의 증식을 억제하는데 이는 오히려 암수술의 마취에는 장점이 될 수도 있다고 하였으나,²¹⁾ 장기간 독성 농도에 노출되면 세포매개 면역이 억제되면서 항체에 의존하는 체액 면역반응(humoral immunity)쪽으로 돌아선다.^{22,23)}

본 연구에서의 enflurane 역시 노출된 농도에 비례하여 DNA의 손상을 일으키는 독성이 있어 이는 면역세포의 증식에

도 영향을 줄 수 있다.^{24,25)} 이러한 면역 억제에 대한 흡입마취제의 기전은 칼슘이온의 이동이나 adenylate cyclase, phosphodiesterase 효소의 평형조절을 둔화, 신호전달(signal transduction)과 유전자 전사(gene transcription)의 방해, 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase)의 발현억제로 인한 산화질소 합성방해 등으로 설명된다.^{26,27)} 한편, sevoflurane은 수술 자체의 손상이나 스트레스가 적은 경우라면 림프구의 세포자멸사를 일으키기는 하지만²⁸⁾ 독성이 적어 생체 내에서 림프구의 증식에 영향을 주지 않으며,²⁹⁾ 아산화질소와 함께 투여 시 오히려 아산화질소에 의한 면역 억제를 방지한다는 보고도 있어 다른 흡입 마취제와 비교된다.¹⁹⁾

한편, 마취유도제로 흔히 쓰이는 thiopental 같은 barbiturate는 면역세포의 증식을 50% 까지도 억제 한다.^{7,19,30)} 이는 술후 감염에 연관되므로 장기투여는 바람직하지 않다.^{31,32)} Propofol의 경우, Chanimov 등은³³⁾ 쥐 단핵세포의 실험적 고찰에서 propofol이 세포의 증식을 심하게 억제하여 거의 사멸시킬 정도라 하였으나, 반대로 사람의 단핵세포에서 연구된 결과는 propofol이 세포자멸사를 방지하고³⁴⁾ 오히려 isoflurane에 비해 수술 후 림프구 아형의 변화를 적게 하여 세포 면역을 유지하게 할 수 있게 한다는 보고도 있다.³⁵⁾ Pirttikangas 등은⁵⁾ 산부인과 자궁적출술을 받는 환자에서 isoflurane과 propofol 마취 후 사이토카인이나 세포증식 정도를 비교

한 연구에서 두 군 사이에 마취제에 의한 면역반응에 차이가 없었다고 하였는데 본 연구에서도 propofol군과 enflurane군 간에 세포증식 정도로 본 면역반응의 차이는 없었다. 그러나 본 연구에서는 propofol로 마취한 경우에는 LPS에 의한 세포분열 자극에도 세포증식에 변화가 없는 반면 enflurane 마취군에서는 LPS로 세포증식을 유도한 경우에 stimulation index가 유의하게 증가되었는데 이는 Pirttikangas 등의³⁶⁾ 보고처럼 임상적으로 이미 면역억제가 와 있는 패혈증 상태의 환자에서는 propofol이 단핵세포의 증식을 억제시킨다는 결과와 일치한다. 즉, 패혈증 동물모델에서 propofol이 사이토카인의 반응을 약화시켜 염증반응을 감소시키고³⁷⁾ 항염증 반응에 관여하는 IL-10 수치는 증가시켜 전신적인 염증반응을 약화시킨다고 하는데³⁸⁾ 본 연구에서처럼 세포분열 자극을 위해 LPS를 이용하는 경우 LPS 자체가 패혈증을 일으키는 원인 중 하나이기도 하므로 propofol군에서는 증식이 억제된 것으로 보인다. 이에 대한 또 다른 기전으로는 propofol 마취 후에는 isoflurane 마취와 비교하여 혈청 카테콜라민과 스테로이드 값이 낮아⁵⁾ 이는 자극에 의한 교감신경계, 시상하부, 뇌하수체, 부신의 활성화가 적게 일어나고 따라서 면역반응이 적게 나타날 가능성을 시사한다.

이러한 면역 반응들은 수술 직후 단지 짧은 기간에 일어날 뿐이지만⁵⁾ 두가지 마취제에 의한 다른 스트레스 반응이 면역계에 어떤 영향을 미치는지는 확실하지 않다. 술 후 방 어기전의 일부로 스트레스 반응과 내분비계의 반응에 따르는 세포면역의 활성화가 개체에 침입한 세균이나 종양세포에 대해 지속적인 공격을 하고, 동시에 종양의 전이를 막는다면 개체에는 이로울 것이 될 수 있다. 반면, 면역세포 증식의 억제로 염증반응이 적게 일어날 경우를 가정할 때, 이는 수술 직후에 생길 수 있는 과도한 전신적 염증반응(hyperinflammatory state)의 순환으로 결국에는 심각한 면역억제 상태가 되는 것을 막을 수 있어 생존율을 높일 수 있다고 하므로³⁹⁾ 이 또한 유리한 점이 된다. 그러므로 이들 양면성에 대하여는 아직 연구가 더 필요한 것으로 보인다.

결론적으로 propofol 마취와 enflurane 마취 후 면역기능의 변화를 보기 위해 단핵세포의 증식을 평가한 본 연구에서는 두 마취방법 모두 단핵세포의 증식을 억제하여 마취 자체가 세포면역을 억제한다는 것을 알 수 있었다. 또한 세포분열을 자극하여 증식을 유도한 경우 propofol 마취는 반응이 없었으나 enflurane 마취는 증식을 확인할 수 있었다.

감사의 글

본 연구를 위해 기술적 지원을 아끼지 않으신 인천성모병원 임상의학연구실 이철희 선생님, 염미영 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Angele MK, Faist E: Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infections. *Crit Care* 2002; 6: 298-305.
2. Imai T, Takahashi K, Masuo F, Goto F: Anaesthesia affects outcome of sepsis in mice. *Can J Anaesth* 1998; 45: 360-6.
3. Salo M: Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 201-20.
4. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
5. Pirttikangas CO, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O: The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. *Anaesthesia* 1995; 50: 1056-61.
6. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K: Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia* 1997; 52: 341-4.
7. Delvin EG, Clarke RS, Mirakhur RK, McNeill TA: Effect of four i.v. induction agents on T-lymphocyte proliferations to PHA in vitro. *Br J Anaesth* 1994; 73: 315-7.
8. Elena G, Amerio N, Ferrero P, Bay ML, Valenti J, Colucci D, et al: Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, select biochemical parameters and organ histology in mice. *Lab Anim* 2003; 37: 193-203.
9. Ishiyama M, Tominaga H, Shiga M, Sasamoto K, Ohkura Y, Ueno K: A combined assay of cell viability and in vivo cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 1518-20.
10. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al: Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-406.
11. Porstmann T, Ternynck T, Avrameas S: Quantitation of 5-bromo-2-deoxyuridine incorporation into DNA: an enzyme immunoassay for the assessment of the lymphoid cell proliferative response. *J Immunol Methods* 1985; 82: 169-79.
12. Huang PL, Kolk AH, Eggelte TA, Verstijnen CP, Gilis H, Hendriks JT: Measurement of antigen specific lymphocyte proliferation using 5-bromo-deoxyuridine incorporation. An easy and low cost alternative to radioactive thymidine incorporation. *J Immunol Methods* 1991; 140: 243-8.
13. Inaba R, Mirbod SM, Sugiura H: Effects of Mahaishi Amrit Kalash 5 as an Ayurvedic herbal food supplement on immune functions in aged mice. *BMC Complement Altern Med* 2005; 5: 8-17.
14. Elenkov IJ, Chrousos GP: Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 290-303.
15. Wlaszczyk A, Adamik B, Durek G, Kübler A, Zimecki M: Immunological status of patients subjected to cardiac surgery: serum levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha and

- the ability of peripheral blood mononuclear cells to proliferate and produce these cytokines in vitro. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1996; 44: 225-34.
16. Morisaki H, Aoyama Y, Shimada M, Ochiai R, Takeda J: Leucocyte distribution during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 502-3.
17. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL: Effects of stress on immune cell distribution: Dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunol* 1995; 154: 5511-27.
18. Atallah MM, Motawea AA, el-Chennawy FA, Attallah AF: Immunological assays following exposure to halothane in clinical usage. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 459-64.
19. Schneemilch CE, Hachenberg T, Ansorge S, Ittenson A, Bank U: Effects of different anaesthetic agents on immune cell function in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 616-23.
20. Cristaldi M, Rovati M, Elli M, Gerlinzani S, Lesma A, Balzarotti L, et al: Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: a prospective and comparative study on 38 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 255-61.
21. Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Bares V, Karner I: Effects of inhalation anesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci* 2005; 77: 2369-83.
22. Elena G, Puig NR, Bay ML, Urizar L, Barragán J, Comba J, et al: Inhalatory anesthetic (halothane) associated changes in the immune response in mice. *Int J Immunopharmacol* 1997; 19: 699-707.
23. Puig NR, Amerio N, Piaggio E, Barragán J, Comba JO, Elena GA: Effects of halothane reexposure in female mice and their offspring. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 361-7.
24. Pasquini R, Scassellati-Sforzolini G, Fatigoni C, Marcarelli M, Monarca S, Donato F, et al: Sister chromatid exchanges and micronuclei in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to enflurane and nitrous oxide. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001; 20: 119-26.
25. Reitz M, DasGupta K, Brandt L: Detection of DNA damage in stimulated human lymphocytes after enflurane exposure in vitro. *Environ Res* 1992; 59: 476-84.
26. Tschaikowsky K, Ritter J, Schröppel K, Kühn M: Volatile anesthetics differentially affect immunostimulated expression of inducible nitric oxide synthase: role of intracellular calcium. *Anesthesiology* 2000; 92: 1093-102.
27. Nakamura K, Terasako K, Toda H, Miyawaki I, Kakuyama M, Nishiwada M: Mechanisms of inhibition of endothelium-dependent relaxation by halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1994; 41: 340-6.
28. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y: Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001; 95: 1467-72.
29. Puig NR, Ferrero P, Bay ML, Hidalgo G, Valenti J, Amerio N, et al: Effects of sevoflurane general anesthesia: immunological studies in mice. *Int immunopharmacol* 2002; 2: 95-104.
30. Corrêa-Sales C, Tosta CE, Rizzo LV: The effects of anesthesia with thiopental on T lymphocyte responses to antigen and mitogens in vivo and in vitro. *Int J Immunopharmacol* 1997; 19: 117-28.
31. Stover JF, Stocker R: Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 529-34.
32. Eberhardt KE, Thimm BM, Spring A, Maskos WR: Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturates: a prospective case study. *Infection* 1992; 20: 12-8.
33. Chanimov M, Berman S, Weissgarten J, Averbukh Z, Cohen M, Grinshpun Y: Substances used for local and general anaesthesia in major surgery suppress proliferative responsiveness of normal rat peripheral blood mononuclear cells in culture. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 248-55.
34. Song HK, Jeong DC: The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes. *Anesth Analg* 2004; 98: 1724-8.
35. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, et al: Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004; 59: 954-9.
36. Pirttikangas CO, Perttilä J, Salo M: Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 299-302.
37. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T: Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000; 28: 1101-6.
38. Takaono M, Yogosawa T, Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S: Effects of intravenous anesthetics on interleukin (IL)-6 and IL-10 production by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear cells from healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 176-9.
39. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al: Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-51.